

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-342532

(43)Date of publication of application : 30.11.1992

(51)Int.Cl.

A61K 31/57
A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 31/565
A61K 47/12
A61K 47/14
A61K 47/18

(21)Application number : 03-116015

(71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 21.05.1991

(72)Inventor : KURODA HIROSHI
AZUMA MASATO

(54) PERCUTANEOUS PLASTER

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a percutaneous plaster excellent in skin penetratability per unit area of nor-ethisterone and/or its ester and estradiol and/or its ester and capable of supplying a sufficient amounts of the medicinal substances through a narrower skin area.

CONSTITUTION: A plaster composed of a supporting base and an ointment layer containing medicinal substances and a tackifier spread on one side thereof, where the tackifier is composed of a copolymer of 45-80mol% 2-ethylhexyl acrylate and 20-55mol% N-vinyl-2-pyrrolidone and the medicinal substances are 1-20wt.% nor-ethisterone and/or its ester and estradiol and/or its ester.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

PERCUTANEOUS PLASTER

Patent number: JP4342532
Publication date: 1992-11-30
Inventor: KURODA HIROSHI; AZUMA MASATO
Applicant: SEKISUI CHEMICAL CO LTD
Classification:
- **International:** A61K9/70; A61K31/565; A61K31/57; A61K47/12;
A61K47/14; A61K47/18
- **European:**
Application number: JP19910116015 19910521
Priority number(s): JP19910116015 19910521

Report a data error here

Abstract of JP4342532

PURPOSE:To provide a percutaneous plaster excellent in skin penetratability per unit area of nor-ethisterone and/or its ester and estradiol and/or its ester and capable of supplying a sufficient amounts of the medicinal substances through a narrower skin area. **CONSTITUTION:**A plaster composed of a supporting base and an ointment layer containing medicinal substances and a tackifier spread on one side thereof, where the tackifier is composed of a copolymer of 45-80mol% 2-ethylhexyl acrylate and 20-55mol% N-vinyl-2-pyrrolidone and the medicinal substances are 1-20wt.% nor-ethisterone and/or its ester and estradiol and/or its ester.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

特開平4-342532

(43) 公開日 平成4年(1992)11月30日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/57		7252-4C		
9/70	3 3 4	7038-4C		
	3 6 3	7038-4C		
	3 6 4	7038-4C		
31/565		7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-116015

(22) 出願日 平成3年(1991)5月21日

(71) 出願人 000002174

積水化学工業株式会社

大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

(72) 発明者 黒田 広志

大阪府茨木市見付山2丁目1番6号

(72) 発明者 東 正人

大阪府三島郡島本町若山台1丁目3番3-205号

(54) 【発明の名称】 経皮吸収貼付剤

(57) 【要約】

【目的】 単位面積当りのノルエチステロンおよび／またはそのエステルと、エストラジオールおよび／またはそのエステルの皮膚透過性が高く、その結果より小さい面積でかつ充分な薬物供給が可能な経皮吸収貼付剤を提供する。

【構成】 支持体の片面に薬物と粘着剤とを含む膏体層が設けられてなる貼付剤において、粘着剤が2-エチルヘキシルアクリレート45～80モル%とN-ビニル-2-ピロリドン20～55モル%との共重合体からなるアクリル系粘着剤であり、薬物としてノルエチステロンおよび／またはそのエステルと、エストラジオールおよび／またはそのエステルとを1～20重量%含む経皮吸収貼付剤である。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 支持体の片面に薬物と粘着剤とを含む膏体層が設けられてなる貼付剤において、粘着剤が2-エチルヘキシルアクリレート45～80モル%とN-ビニル-2-ピロリドン20～55モル%との共重合体からなるアクリル系粘着剤であり、薬物としてノルエチステロンおよび/またはそのエステルと、エストラジオールおよび/またはそのエステルとを1～20重量%含む経皮吸収貼付剤。

【請求項2】 膏体層に吸収促進剤として、炭素数2～10のオキシカルボン酸およびそれらの塩、炭素数2～10のジカルボン酸およびそれらの塩、ならびにN-アシルサルコシンおよびそれらの塩よりなる群から選ばれた化合物を含む請求項1記載の貼付剤。

【請求項3】 膏体層に貼付性改善剤として、炭素数10～18の高級脂肪酸と炭素数1～20のアルコールとの高級脂肪酸エステルを含む請求項1または2記載の貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、皮膚に適用して所要の薬物を生体膜を経て体内循環系へ投与するのに使用される経皮吸収貼付剤に関し、より詳細には、製剤中に薬効成分としてノルエチステロンおよび/またはそのエステルと、エストラジオールおよび/またはそのエステルとを含むと共に経皮吸収促進剤を含み、粘着性および貼付性に優れ、経時的に安定した血中濃度で薬物を吸収せしめる経皮吸収貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】エストラジオールおよび/またはそのエステルは卵胞ホルモン剤として知られており、その投与は女性における更年期障害、骨粗鬆症の軽減や、月経異常などの障害に有効であることが知られている。他方、ノルエチステロン（化学名：17- α -ヒドロキシ-19-ノルプレグン-4-エン-20-イン-3-オン）および/またはそのエステルは合成黄体ホルモン剤として知られており、これと前記エストラジオールなどのエストロゲンとの共投与は女性に避妊目的で用いられる。また、こうした共投与により、前記卵胞ホルモンの投与に起因する不正出血などの副作用を抑制し得ることがわかっている。

【0003】これらの薬物を含んだ製剤は広く知られており、例えば特開昭61-93119号公報には、プロラクチンを増加させるベンズアミドとプロゲステゲンたるノルエチステロンと場合によってはエストロゲンとを含有させた相乗効果性避妊薬組成物が開示されている。また、特開昭62-153219号公報でもノルエチンドロンアセテートおよびエチニルエストラジオールを含有する避妊キットが開示されている。さらに、前記目的で用いられるノルエチステロンや酢酸ノルエチステロン

の組成物が特開昭62-205024号公報、特公平1-132523号公報にも開示されている。

【0004】しかるに、前記の薬物、特にエストラジオールおよび/またはそのエステルは、肝代謝を大きく受けるために肝臓に大きな負担をもたらし、また、薬物の体内利用率が低くなるために、経口投与の場合はこれを一時に大量投与しなければならず、長期連用すると発癌や循環器系疾患を引き起こす可能性がある。そのため、この薬物の経口投与は好ましいものではない。したがって、一時に高い血中濃度にならずに長期間にわたってホルモンの血中濃度をコントロールできる徐放性製剤が切望されている。

【0005】経皮吸収型製剤は、特に肝代謝を回避でき、投与も簡便であって長期間の投与にも耐え得るものであり、上記要望にこたえることのできる大変好ましい剤型である。このような製剤としては、例えば西独公開特許DE-3333240号明細書には、シリコンゲル中に酢酸ノルエチステロンなどのステロイドホルモンを微粒子状で含有する経皮吸収製剤が開示されている。

【0006】しかし、皮膚は異物の体内への侵入を防ぐ生体防御機能を担っているため、所要の薬効を発現させるに十分な量の薬物を経皮的に投与することは困難であると言われており、その解決のために貼付面積を大きくしたり、経皮吸収促進剤を基剤に配合するなどの対策が講じられている。

【0007】経皮吸収性の改善を企図した製剤としては、例えば特開昭61-25569号公報に亜飽和状態となった薬剤溜めマトリクスを有する経皮的治療システムが提案されている。それによれば、亜飽和状態にある薬剤供給源を用いることにより安定した一様な薬剤供給が可能であるとされている。このような多層パッチ状の経皮投与型製剤は、薬剤の供給速度が安定している反面、以下のような問題点を有している。すなわち、製剤が多層構造であるため、そのテープがきわめて厚いものとなり、皮膚への装着による違和感が大きい。また、剤型が複雑であるために、製造設備および製造工程が複雑なものとなる。

【0008】また、特開平2-500740号公報には、シリコンポリマーもしくはコポリマーからなるポリマーマトリクス中にエストロゲンたる17- β -エストラジオールもしくはエチニルエストラジオールと共に、プロゲステンたるレボノルゲストレルもしくはノルエチンドロンを分散状に含有し、さらに皮膚浸透増強剤としてミリスチン酸イソプロピル、炭素原子4～18個のアルキル基を含む直鎖脂肪酸およびデシルメチルスルホキシドから選ばれる一つを含有する経皮的生殖能調節システムが開示されている。

【0009】この製剤においては、ポリマーマトリクスは単層であるので、製造は簡単であるという長所があるが、上記の如き皮膚浸透増強剤では必要な血中濃度を

るのに十分な放出・移行速度は得られない。そのため、
 所望の投与量を確保するには、やはりかなり大きい面積
 の製剤を製造せざるを得ない。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、従来技術の
 上記の如き諸問題を解決するべく工夫されたもので、そ
 の目的とするところは、単位面積当りのノルエチステロ
 ンおよび／またはそのエステルと、エストラジオールお
 よび／またはそのエステルの皮膚透過性が高く、その結
 果より小さい面積でかつ十分な薬物供給が可能な経皮吸
 収貼付剤を提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明なる経皮吸収貼付
 剤は、上記目的を達成すべく工夫されたもので、特定の
 アクリル系粘着剤を用いると薬物の皮膚透過性が著しく
 向上するという知見を得て、完成されたものである。

【0012】すなわち、本発明による経皮吸収貼付剤
 は、支持体の片面に薬物と粘着剤とを含む膏体層が設け
 られてなる貼付剤において、粘着剤が2-エチルヘキシ
 ルアクリレート45～80モル%とN-ビニル-2-ピ
 ロリドン20～55モル%との共重合体からなるアクリ
 ル系粘着剤であり、薬物としてノルエチステロンおよび
 ／またはそのエステルと、エストラジオールおよび／ま
 たはそのエステルとを1～20重量%含むものである。

【0013】本発明による経皮吸収貼付剤は、必要に応
 じて、膏体層に吸収促進剤として、炭素数2～10のオ
 キシカルボン酸およびそれらの塩、炭素数2～10のジ
 カルボン酸およびそれらの塩、ならびにN-アシルサル
 コシンおよびそれらの塩よりなる群から選ばれた化合物
 を含む。

【0014】また、本発明による経皮吸収貼付剤は、必
 要に応じて、膏体層に貼付性改善剤として、炭素数10
 ～18の高級脂肪酸と炭素数1～20のアルコールとの
 高級脂肪酸エステルを含む。

【0015】本発明による経皮吸収貼付剤は、その好適
 モードにおいては、2-エチルヘキシルアクリレート5
 5～70モル%と、N-ビニル-2-ピロリドン30～
 45モル%との共重合体からなるアクリル系粘着剤から
 なる粘着性基剤中に、酢酸ノルエチステロンを好ましく
 は2～15重量%、より好ましくは4～10重量%と、
 17-β-エストラジオールを好ましくは2～15重量
 %、より好ましくは4～10重量%含有し、さらには経
 皮吸収促進剤として乳酸、フマル酸および／またはN-
 ラウロイルサルコシンを好ましくは1～15重量%、よ
 り好ましくは2～5重量%含有し、および／または貼付
 性改善剤としてミリスチン酸イソプロピルを好ましくは
 1～15重量%、より好ましくは2～7重量%含有す
 る。

【0016】以下、本発明による経皮吸収貼付剤の各構
 成成分について詳しく説明する。

【0017】a) 本発明による経皮吸収貼付剤におい
 て、膏体層の主体を成す粘着剤は、2-エチルヘキシ
 ルアクリレート45～80モル%とN-ビニル-2-ピ
 ロリドン20～55モル%との共重合体からなるアクリ
 ル系粘着剤である。

【0018】上記共重合体の主成分たる2-エチルヘキ
 シルアクリレートの割合が45モル%未満であると、粘
 着性が著しく低下し、またこの割合が80モル%を越え
 ると、薬物の基剤中での溶解性が減少するため薬物の結
 晶が析出し、貼付性の低下および薬物の皮膚透過性の低
 下を惹き起こすので、いずれの場合も好ましくない。特
 に好適な共重合体は、2-エチルヘキシルアクリレート
 55～70モル%とN-ビニル-2-ピロリドン30～
 45モル%との共重合体である。

【0019】上記アクリル系粘着剤にはさらに必要に応
 じて多官能性モノマーが加えられる。この多官能性モノ
 マーの添加により、生成する重合体間にごくわずかに架
 橋が生じ、それにより粘着剤の内部凝集力が増大する。
 そのため貼付された皮膚の性状や発汗量にほとんど無関
 係に貼付剤剥離時のいわゆる糊残り現象がほぼ解消せら
 れる。しかも、この多官能性モノマーの添加は薬物の放
 出性や低皮膚刺激性には何ら悪影響を与えない。このよ
 うな多官能性モノマーとしては、たとえば、ジ(メタ)
 アクリレート、トリ(メタ)アクリレート、テトラ(メ
 タ)アクリレートなどがあるが、これに限定されない。
 より具体的には、ヘキサメチレングリコールやオクタメ
 チレングリコールなどのポリメチレングリコール類と
 (メタ)アクリル酸とを結合させて得られるジ(メタ)
 アクリレート；ポリエチレングリコールやポリプロピレ
 ングリコールなどのポリアルキレングリコール類と(メ
 タ)アクリル酸とを結合させて得られるジ(メタ)アク
 リレート；トリメチロールプロパントリ(メタ)アクリ
 レートやグリセリントリ(メタ)アクリレートなどのトリ
 (メタ)アクリレート；およびペンタエリスリトール
 テトラ(メタ)アクリレートなどのテトラ(メタ)アク
 リレートがある。これら多官能性モノマーは2種以上の
 組み合わせで用いてもよい。多官能性モノマーは粘着剤
 の製造に供される全モノマー中に0.005～0.5重
 量%の割合で使用される。多官能性モノマーの使用量が
 0.005重量%未満であると、架橋による内部凝集力
 向上の効果が小さく、また0.5重量%を超えると重合
 により得られる粘着剤がゲル化を起こし易く、薬物の拡
 散・放出にも影響が現われる。

【0020】アクリル系粘着剤を調製するには、通常、
 重合開始剤の存在下に所要のモノマーの溶液重合を行な
 う。ただし、重合形態はこれに限定されない。また重合
 反応条件は適宜選定される。

【0021】b) 本発明による経皮吸収貼付剤の薬物
 は、ノルエチステロンおよび／またはそのエステルと、
 エストラジオールおよび／またはそのエステルの組合わ

せである。ノルエチステロンのエステルとしては、例えば酢酸エステル、吉草酸エステル、安息香酸エステルなどが用いられる。また、エストラジオールのエステルとしては、例えば安息香酸エステル、吉草酸エステル、シビオン酸エステル、プロピオン酸エステルなどが用いられる。

【0022】薬物の含有量は、膏体層中に、好ましくは1～20重量%、より好ましくは2～15重量%、最も好ましくは4～10重量%の範囲である。薬物の含有量が過少であれば必要充分な薬物の皮膚透過量が得られず、過多であれば結晶が析出し、そのため後述するテープ剤においては粘着物性が低下し、また、薬物の皮膚透過量が低下する。

【0023】c) 本発明による経皮吸収貼付剤の支持体としては、柔軟であるが経皮吸収貼付剤に自己支持性を付与し、かつ膏体層中の薬物の揮散や移行を防止する役目を果たすものが使用される。支持体の素材としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、可塑化酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどが例示される。これら素材はたとえば単層のシートないしフィルムや2枚以上の積層体として用いられる。アルミニウム以外の素材は織布や不織布として使用してもよい。支持体としては、皮膚面に対して追従性を有する素材よりなるものが好適に用いられ、特にポリエチレンテレフタレートとエチレン-酢酸ビニル共重合体とのラミネートフィルムなどが好ましい。支持体の厚みは500 μ m以下、好ましくは5～150 μ mである。

【0024】d) 本発明による経皮吸収貼付剤において必要に応じて用いられる吸収促進剤は、炭素数2～10のオキシカルボン酸およびそれらの塩、炭素数2～10のジカルボン酸およびそれらの塩、ならびにN-アシルサルコシンおよびそれらの塩よりなる群から選ばれた化合物である。

【0025】炭素数2～10のオキシカルボン酸としては、例えば乳酸、グリセリン酸、酒石酸、クエン酸、トロパ酸、ベンジル酸などが例示される。

【0026】炭素数2～10のジカルボン酸としては、例えばシュウ酸、マロン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸などが例示される。

【0027】N-アシルサルコシンとしてはN-ラウロイルサルコシン、ヤシ油脂肪酸サルコシン、N-ステアロイルサルコシン、オレオイルサルコシン、パルミトイルサルコシンなどが例示される。

【0028】また、上記酸の塩およびN-アシルサルコシンの塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩などが例示さ

れる。

【0029】吸収促進剤として最も好適には、乳酸、マレイン酸、フマル酸およびN-ラウロイルサルコシンまたはそれらの塩が単独でまたは2種以上の組合せで用いられる。

【0030】吸収促進剤は膏体層中に、好ましくは0.1～30重量%、より好ましくは1～15重量%、最も好ましくは2～5重量%の割合で含有される。上記吸収促進剤の含有量が過少であれば薬物の充分な経皮吸収促進効果が得られず、過多であればこれと粘着剤との相溶性が低下し、テープ剤においては粘着物性が低下する。

【0031】e) 本発明による経皮吸収貼付剤においてさらに必要に応じて用いられる貼付性改善剤は、炭素数10～18の高級脂肪酸と炭素数1～20のアルコールとから得られる高級脂肪酸エステルである。

【0032】炭素数10～18の脂肪酸としては、例えばミリスチン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸などが例示される。また、炭素数1～20のアルコールとしては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ヘキサノール、ペンタノール、ヘプタノール、オクタノール、デカノール、セタノールなどが例示される。

【0033】高級脂肪酸エステルとして、好適にはミリスチン酸イソプロピルおよび/またはパルミチン酸イソプロピルが用いられる。

【0034】こうした高級脂肪酸エステルは、上記吸収促進剤の経皮吸収促進効果を促進すると共に、貼付剤の粘着性および貼付性をも改善する効果を有している。これらの高級脂肪酸エステルは膏体層中に、好ましくは0.1～30重量%、より好ましくは1～15重量%、最も好ましくは2～7重量%の割合で含有される。高級脂肪酸エステルの含有量が過少であれば、高級脂肪酸エステルの所期の添加効果が十分に示されず、過多であるならばこれと粘着剤との相溶性が低下するために結晶が析出し、さらに粘着性および貼付性の低下を招く。

【0035】f) 経皮吸収貼付剤は、使用時までその膏体層表面を保護するために通常はその貼付面に剥離紙を備えている。剥離紙としてはポリエチレンテレフタレートのフィルムをシリコン処理してなるものがよく用いられるが、剥離紙はこれに限定されない。剥離紙の厚みは100 μ m以下、好ましくは5～50 μ mである。

【0036】g) 経皮吸収貼付剤の調製において、膏体層を形成するには通常の粘着テープの製造方法が適用できる。その代表例は溶剤塗工法であり、これ以外にもホットメルト塗工法、電子線硬化エマルジョン塗工法などが用いられる。膏体層を溶剤塗工法で形成するには、たとえば、薬物、吸収促進剤、必要に応じて高級脂肪酸エステルその他の添加剤を適当な溶媒に溶解ないし分散させ、得られた溶液ないし分散液を支持体の片面に直接

塗布・乾燥し、所要厚みの膏体層を形成する。また、この溶液ないし分散液を保護用の剥離紙上に塗布し、乾燥後に得られた膏体層を支持体に密着させてもよい。膏体層の厚みは使用目的により異なるが、通常、30～200 μmの範囲である。この厚みが30 μmを下まわると必要量の薬物を含有することができず、粘着性も不十分である。厚みが200 μmを上まわると支持体付近の膏体層に含有される薬物が十分に拡散せず、薬物放出性が低下する。

【0037】

【作用】本発明による経皮吸収貼付剤においては、粘着剤として2-エチルヘキシルアクリレート45～80モル%とN-ビニル-2-ピロリドン20～55モル%との共重合体からなるアクリル系粘着剤を用いるので、ノルエステロンおよび/またはそのエステルと、エストラジオールおよび/またはそのエステルが膏体層に高濃度に溶解し、さらにこれらの薬物の放出性が優れ、一定の貼付面積からの大きな有効投与量が発現される。

【0038】また、膏体層に吸収促進剤および/または貼付性改善剤を含ませた場合、皮膚への薬物移行性の顕著な向上が認められる。これは、吸収促進剤として含ませられるカルボン酸類および/またはその塩、もしくはN-アシルサルコシンおよび/またはその塩、また貼付性改善剤として含ませられる高級脂肪酸エステルが、膏体層または皮膚に構造変化もしくは物理的ないし化学的相互作用をもたらすことに基づくと思われる。すなわち、上記物質が膏体層中における薬物の挙動に変化を与え、それが皮膚と膏体層との薬物の分配係数を変化させ、または膏体層中の薬物の拡散速度を変化させるために薬物の皮膚移行性および薬物放出性が飛躍的に向上するものと考えられる。

【0039】

【実施例】つぎに、本発明を具体的に説明するために、本発明の一例を示す実施例およびこれとの比較を示す比較例をいくつか挙げ、さらに得られた各貼付剤の性能試験結果を示す。

【0040】実施例1

2-エチルヘキシルアクリレート65モル% (302.0 g) とビニルピロリドン35モル% (98.0 g) とヘキサメチレングリコールジメタクリレート0.01重量% (40.0 mg) をセバラブルフラスコに仕込み、重合初期のモノマー濃度が85重量%となるように酢酸エチル70.6 gを加えた。この溶液を窒素雰囲気下に60℃に加熱し、3.5 gの過酸化ラウロイルを330 gの酢酸エチルに溶解してなる重合開始剤溶液を少量ずつ添加し、32時間かけて重合反応を行なった。重合反応終了後、340 gの酢酸エチルを加え、重合物の35重量%酢酸エチル溶液を得た。

【0041】得られた重合物の酢酸エチル溶液に、薬物として酢酸ノルエチステロンと17-β-エストラジオ

ールのテトラヒドロフラン溶液を、固形分(重合物と薬物の重量和)が30重量%となるように、また、酢酸ノルエステロンの固形分中濃度が6重量%、17-β-エストラジオールの固形分中濃度が6重量%となるように加えて、この液をディゾルバーにて均一に混合した。

【0042】得られた塗工液をシリコン処理したポリエチレンテレフタレートフィルムからなる剥離紙上に乾燥後の膏体層の厚みが60 μmの厚さになるように塗布し、塗布層を60℃のオーブンにて30分間乾燥した。その後得られた膏体層上に厚み50 μmのポリエチレンテレフタレート-エチレン・酢酸ビニル共重合体積層フィルムからなる支持体をラミネートした。

【0043】こうして貼付剤を製した。

【0044】実施例2

実施例1と同様に得たアクリル系重合物の酢酸エチル溶液に、酢酸ノルエチステロンと17-β-エストラジオールの外に、吸収促進剤として乳酸を固形分中濃度が3重量%となるように加え、その他の操作を実施例1と同様に行なって貼付剤を製した。

【0045】実施例3

2-エチルヘキシルアクリレート50モル% (249.6 g)、ビニルピロリドン50モル% (150.4 g) およびトリメチロールプロパントリアクリレート0.01重量% (40.0 mg) を用いて、実施例1と同様に得たアクリル系重合体に、酢酸ノルエチステロンを固形分中濃度が6重量%になるように、17-β-エストラジオールを固形分中濃度が6重量%となるように、さらに乳酸を固形分中濃度が3重量%となるようにそれぞれ加えた。その他の操作は、実施例1と同様に貼付剤を製した。

【0046】実施例4

実施例2において乳酸をマレイン酸3重量%に置き換えた以外、実施例2と同じ操作により貼付剤を製した。

【0047】実施例5

実施例2において乳酸をN-ラウロイルサルコシン3重量%に置き換えた以外、実施例2と同じ操作により貼付剤を製した。

【0048】実施例6

実施例2において乳酸をN-ラウロイルサルコシン3重量%に置き換え、さらにミリスチン酸イソプロピルを固形分中濃度が5重量%となるように加えた以外、実施例2と同じ操作により貼付剤を製した。

【0049】比較例1

膏体としてシリコーン樹脂系粘着剤であるシラスコン355 (ダウ・コーニング社製) を固形分換算値で8.0 g用い、これにテトラヒドロフラン10.0 gと酢酸ノルエチステロン6.0 gと17-β-エストラジオール6.0 gを加え、この液をディゾルバーを用いて均一に混合した。その後、実施例1と同じ操作により貼付剤を製した。

【0050】比較例2

比較例1においてシラスコン355の固形分の量を83.0gに変更し、さらにミリスチレン酸イソプロピルを5.0g加えた以外、比較例1と同じ操作により貼付剤を製した。

【0051】比較例3

比較例2においてシラスコン355の固形分の量を80.0gに変更し、さらにオレイン酸を3.0g加えた以外、比較例1と同じ操作により貼付剤を製した。

【0052】比較例4

2-エチルヘキシルアクリレートの量を30モル% (129.2g) に、ビニルピロリドンの量を70モル% (181.6g) に、およびヘキサメチレングリコールジメタクリレートの量を0.02重量% (62.2mg) にそれぞれ変更した以外、実施例1と同じ操作により貼付剤を製した。

【0053】比較例5 2-エチルヘキシルアクリレートの量を90モル% (193.7g) に、ビニルピロリドンの量を10モル% (13.0g) に、およびヘキサメチレングリコールジメタクリレートの量を0.02重量% (41.3mg) にそれぞれ変更した以外実施例1と同じ操作により貼付剤を製した。

【0054】i) 皮膚透過性試験評価

実施例1~6および、比較例1~5で得られた貼付剤からなる試験片(貼付表面積が10cm²、膏体層厚みが60μm、膏体層中の酢酸ノルエチステロンおよび17-β-エストラジオールの含有量がいずれも膏体中に6重*

*量%であり、酢酸ノルエチステロンおよび17-β-エストラジオール含有量が貼付面積当り3.6mgである)について、下記の手法により性能試験を行なった。

【0055】まず、添付図1に示すFranz タイプの拡散セル(1)を準備した。拡散セル(1)は、下側の有底円筒状のレセプター槽(2)と、これの上に配置された有底円筒状のドナー槽(3)とよりなる。ドナー槽(3)の底壁中央には開口部(4)が設けられ、またドナー槽(3)の下端およびレセプター槽(2)の上端にはそれぞれ上側フランジ(5)および下側フランジ(6)が設けられている。そして、上側フランジ(5)と下側フランジ(6)を対向状に重ね合わせることによって、ドナー槽(3)とレセプター槽(2)が気密状にかつ同心状に積み重ねられている。レセプター槽(2)にはその側部に側方突出状のサンプリング口(7)が取り付けられ、レセプター槽(2)の内部にはマグネット攪拌子(9)が入れてある。

【0056】ヘアレスマウス(6週齢、雄)を頸椎脱臼により屠殺した後、ただちに背部皮膚を剥離して皮下脂肪と筋層を除去し、約4cm×4cmの皮膚片を得た。この皮膚片(8)を拡散セル(1)の上側フランジ(5)と下側フランジ(6)の間に挟着して、ドナー槽(3)の開口部(4)を皮膚片(8)で完全に閉じるようにした。

【0057】皮膚片(8)の上面に試験片を圧着した。レセプター槽(2)には、表1に示す組成からなるレセプター液を満たした。

【0058】

【表1】

蒸留水中に			
NaH ₂ PO ₄	: 5	×	10 ⁻⁴ M
Na ₂ H ₂ PO ₄	: 2	×	10 ⁻⁴ M
NaCl	: 1.5	×	10 ⁻¹ M
ゲンタマイシン	: 10	ppm	

この組成の液をNaOHでpH7.2に調整した後、この組成の液に対してポリエチレングリコール400を20%配合したもの

【0059】ついで、拡散セル(1)を温度37℃に保たれた恒温槽内に設置し、マグネット攪拌装置によりレセプター液の攪拌を行なった。試験開始後24時間にわたり、所要時間おきに、サンプリング口(7)からレセプター液1mlを採取し、その直後にレセプター液を補充し、採取レセプター液への薬物の透過量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。各貼付剤のサンプル数はそれぞれ3個ずつとした。

【0060】各試験片中の薬物の経時的透過量を、酢酸ノルエチステロンについては図2および3のグラフに示し、17-β-エストラジオールについては図4および5のグラフに示す。

【0061】これらグラフから明らかなように、各実施例の試験片、特に実施例2、4~6のものは、比較例の試験片に比べて優れた透過性を示す。これは、実施例の貼付剤が比較例の貼付剤に比して、かなり小面積であっても同一の透過性を示すことを表わしている。

【0062】ii) 貼着度試験

皮膚透過性試験で用いたのと同じ試験片について、下記手法により貼着度試験を行なった。

【0063】すなわち、10人の被験者(健康人、男性)の上腕部に試験片を貼り、72時間後に試験片の貼着度を表2に示すような4段階にて判定した。各段階の貼着度の該当者数は表3に示すとおりである。

【0064】

【表2】

貼着度	貼着面積率	貼着状態
1	0~25%	剥奪または剥奪しかかっている
2	25~80%	浮いている箇所が多くみられる
3	80~95%	エッジが少し剥れている
4	95~100%	ほとんど完全に貼着している

【0065】

【表3】

例	貼着度			
	1	2	3	4
実施例1	0	1	3	6
実施例2	0	1	3	6
実施例3	0	1	2	7
実施例4	0	0	3	7
実施例5	0	1	3	6
実施例6	0	0	1	9
比較例1	3	4	2	1
比較例2	1	1	2	6
比較例3	1	3	4	2
比較例4	9	1	0	0
比較例5	0	0	3	7

* 【0066】表3から明らかなように、実施例（特に実施例6）の貼付剤の貼着性は比較例の貼付剤のそれに比べて優れている。これは、貼付性改善剤として添加したミリスチン酸イソプロピルの効果によるものである。これに対し、比較例4の貼付剤は貼付性に劣り、試験期間中にほとんど剥奪したか、または剥奪寸前まで剥がれてしまった。

【0067】iii) 薬物移行性試験

上記貼着度試験の後、皮膚から除去した各試験片について、その中に残存する薬物をメタノール抽出した後、高速液体クロマトグラフ法により各薬物の残存量を測定した。このうち、貼着度3以上のものの初期含量と測定含量の差を薬物の1日あたりの皮膚移行量とした。その結果を表4に示す。

【0068】

* 【表4】

例	一日あたりヒト皮膚移行量	
	酢酸/テストステロン (μ g)	エストロゲン (μ g)
実施例1	60	50
実施例2	100	90
実施例3	90	70
実施例4	70	60
実施例5	90	80
実施例6	190	140
比較例1	10	10
比較例2	25	15
比較例3	30	20
比較例4	20	15
比較例5	15	10

【0069】表4から明らかなように、実施例の試験片と比較例の試験片は同一面積および同一投与量を有するにもかかわらず、前者は後者に対して薬物移行性の点でも優位性を示す。

【0070】

【発明の効果】本発明による経皮吸収貼付剤は、以上の如く構成されているので、下記の効果を奏することができる。

【0071】(1) ノルテストステロンおよび/またはそのエステルと、エストラジオールおよび/またはそのエステルを高濃度に溶解し、さらにこれらの薬物の放出性に優れた経皮吸収貼付剤を提供することができ、特に、一定

の貼付面積からの大きな有効投与量を発現できる経皮吸収貼付剤を提供することができる。

【0072】(2) 貼付面積の縮小により、皮膚刺激性の低い経皮吸収貼付剤を提供することができる。

【0073】(3) 基剤中に吸収促進剤を配合した場合、皮膚への薬物移行性が飛躍的に増進される。したがって、一定の貼付面積当りの薬物血中濃度を従来品に比較し高レベルに維持し得る。こうして吸収促進剤の配合によりさらに小さい貼付面積で優れた薬効を発現させることができ、その結果、胄体層の皮膚刺激性に敏感な人に起こり得る紅斑を可及的に減じることができる。

【0074】(4) 貼付面積が小さくても所望の薬効を発

13

現し得るため、また、膏体層が薬物含有層の役目を兼ねているため、厚みの薄いテープ状医薬品を提供でき、それ故、皮膚に対する装着違和感を軽減することができる。

【0075】(5) 貼付面積が小さくてすむため、貼付操作を簡便化することができる。

【0076】(6) 膏体層が薬物含有層を兼ねていても、所望の薬効を発現し得るため、構造を単純化することができ、それ故、製造上の管理、貼付剤の保存・管理を簡易化することができる。

【0077】(7) 膏体層中に揮散成分が含まれていないために、貼付剤の保存・管理が容易である。

【0078】(8) さらに、貼付性改善剤を配合した場合、貼着度を大幅に向上させ、皮膚への薬物移行性を良

14

好ならしめることができ、それ故、上記(1)～(7)の効果を一層高めることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】Franzタイプの拡散セルを示す斜視図である。

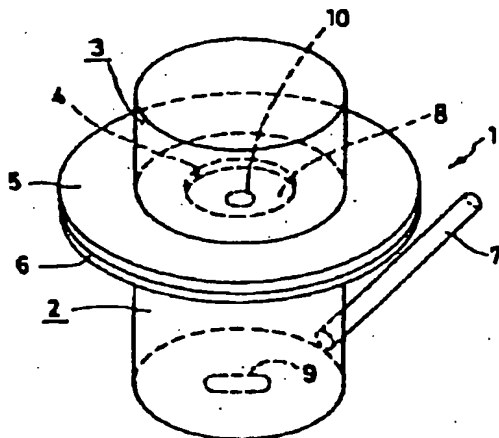
【図2】酢酸ノルエチステロンの経時的透過量を示すグラフである。

【図3】酢酸ノルエチステロンの経時的透過量を示すグラフである。

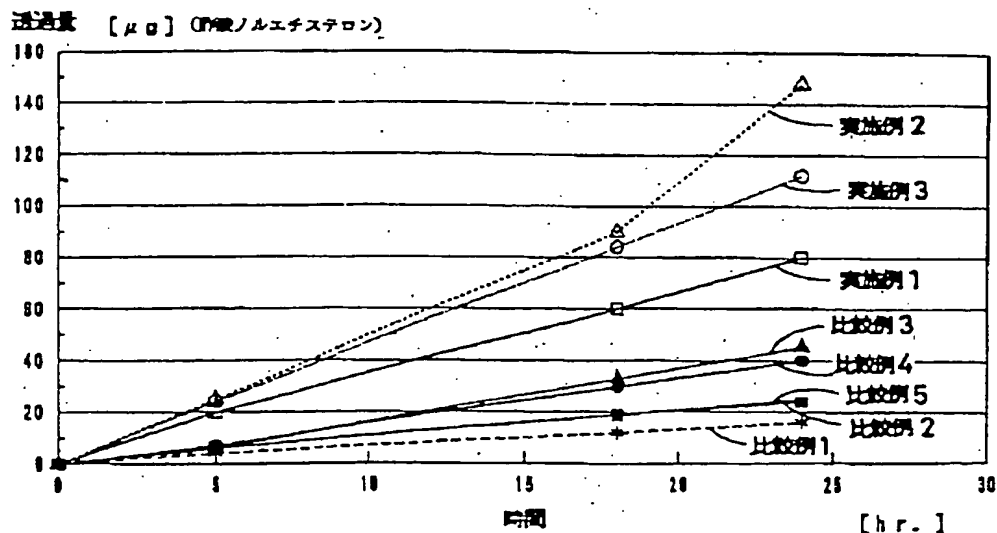
10 【図4】17- β -エストラジオールの経時的透過量を示すグラフである。

【図5】17- β -エストラジオールの経時的透過量を示すグラフである。

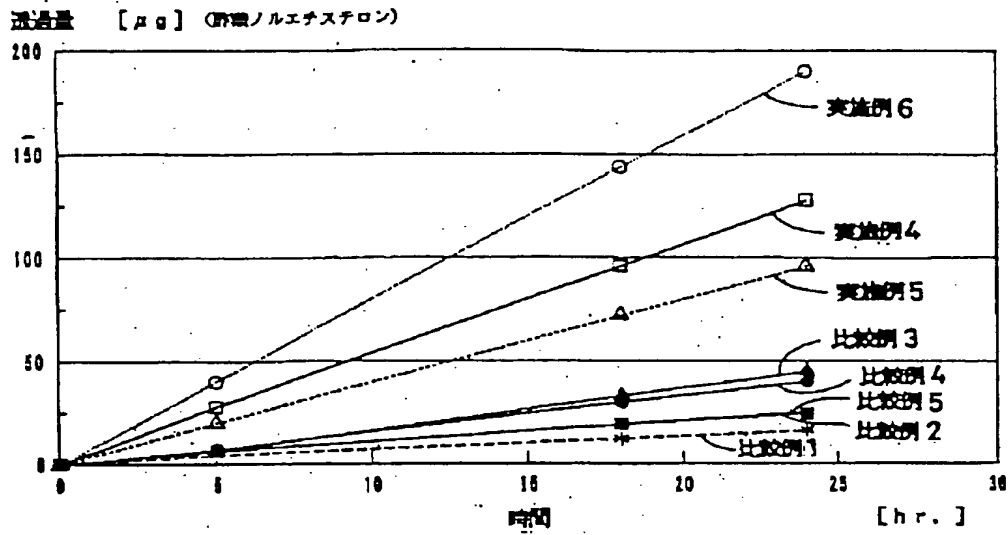
【図1】



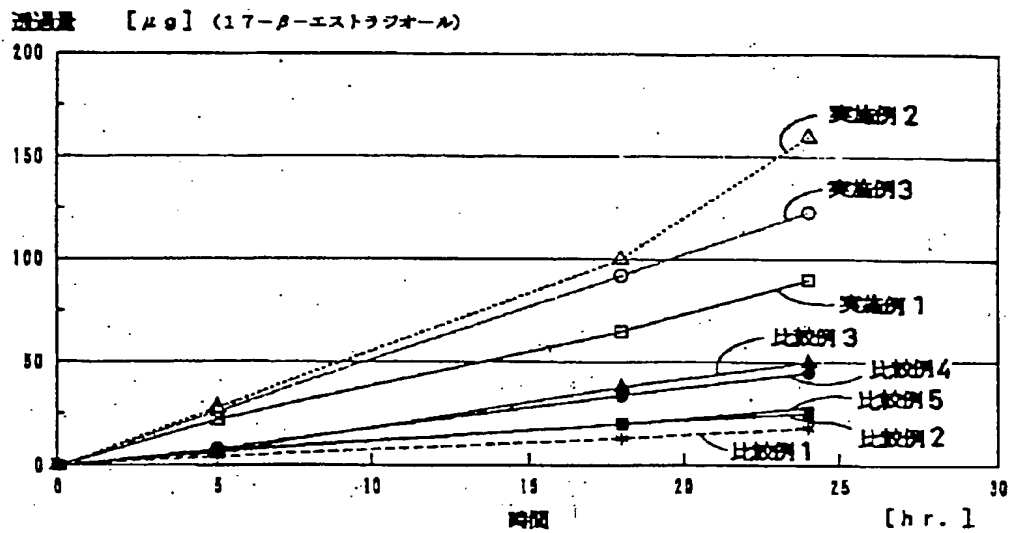
【図2】



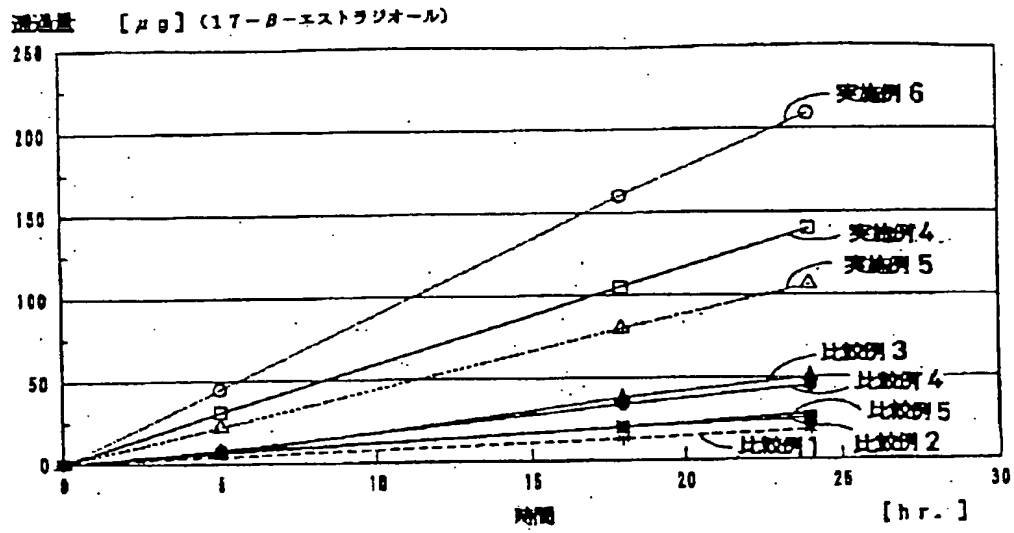
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

A 6 1 K 47/12
 47/14
 47/18

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

E 7329-4C
 Z 7329-4C
 E 7329-4C